

Rec'd PCT/RTQ 17 MAR 2005
NO/KR 18.09.2003

REC'D 07 OCT 2003

WIPO PCT



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원 번호 : 10-2002-0056836
Application Number

출원 년 월 일 : 2002년 09월 18일
Date of Application

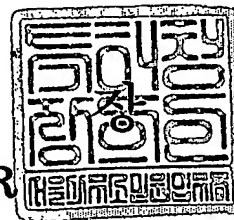
출원인 : 연성정밀화학(주)
Applicant(s) YONSUNG FINE CHEMICAL CO. LTD.

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



2003 년 09 월 01 일

특 허 청
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0006
【제출일자】	2002.09.18
【발명의 명칭】	프로스타글란딘 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질
【발명의 영문명칭】	Process for preparing prostaglandin derivatives and starting materials for the same
【출원인】	
【명칭】	연성정밀화학 (주)
【출원인코드】	1-2001-006446-9
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【대리인】	
【성명】	이은선
【대리인코드】	9-1998-000423-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김용현
【성명의 영문표기】	KIM, Yong Hyun
【주민등록번호】	701008-1064121
【우편번호】	157-015
【주소】	서울특별시 강서구 화곡5동 73-73
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이의석
【성명의 영문표기】	LEE, Yiu Suk
【주민등록번호】	680427-1057911
【우편번호】	156-090
【주소】	서울특별시 동작구 사당동 105 우성아파트 304동 407호
【국적】	KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
최규팔 (인) 대리인
이은선 (인)

【수수료】

【기본출원료】

20 면 29,000 원

【가산출원료】

4 면 4,000 원

【우선권주장료】

0 건 0 원

【심사청구료】

0 항 0 원

【합계】

33,000 원

【첨부서류】

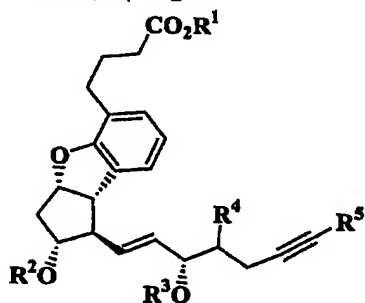
1. 요약서·명세서(도면)_1통 2. 위임장_1통

【요약서】

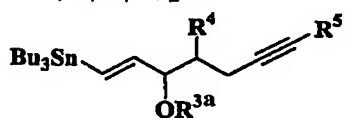
【요약】

본 발명은 화학식 1의 벤조프로스타사이클린(benzoprostacycline) 유도체, 즉, 5,6,7-트리노르-4,8-인터-m-페닐렌 PGI₂ (5,6,7-trinor-4,8-inter-m-phenylene PGI₂) 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질로서 화학식 3의 비닐틴(vinyl tin) 화합물에 관한 것이다:

【화학식 1】



【화학식 3】



상기 식에서, R¹, R², R³, R^{3a}, R⁴ 및 R⁵는 각각 명세서에 정의된 바와 같다.

【명세서】

【발명의 명칭】

프로스타글란딘 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질{Process for preparing prostaglandin derivatives and starting materials for the same}

【발명의 상세한 설명】

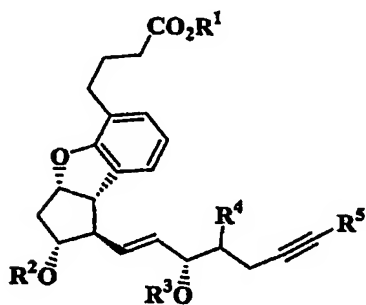
【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 화학식 1의 벤조프로스타사이클린(benzoprostacycline) 유도체, 즉, 5,6,7-트리노르-4,8-인터-m-페닐렌 PGI₂ (5,6,7-trinor-4,8-inter-m-phenylene PGI₂) 유도체의 제조방법 및 그를 위한 출발물질로서 화학식 3의 비닐틴(vinyl tin) 화합물에 관한 것이다:

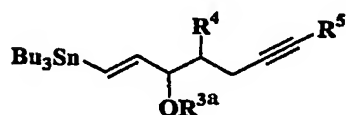
<2> [화학식 1]

<3>



<4> [화학식 3]

<5>



<6> 상기 식에서,

- <7> R^1 은 양이온, H 또는 C_{1-12} 알킬을 나타내고,
- <8> R^2 및 R^3 는 각각 H 또는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내며,
- <9> R^{3a} 는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내고,
- <10> R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬을 나타내며,
- <11> R^5 는 H 또는 C_{1-6} 알킬을 나타낸다.
- <12> (Bu: 부틸)
- <13> 화학식 1의 벤조프로스타사이클린 유도체는 미국특허 제5,202,447호 및 Tetrahedron Lett. 31, 4493(1990) 등에 공지된 화합물로서, 그 일반적인 합성법으로는 Tetrahedron Lett. 31, 4493(1990)에 보고되어 있는 반응식 1의 방법을 들 수 있다:

[illegible]

<15> (Et: 에틸, Ts: 토실, THF: 테트라하이드로퓨란, LAH: 리튬알루미늄하이드라이드, TBS: t-부틸디메틸실릴, DMF: 디메틸포름아미드, pyr.: 피리딘, Ac: 아세틸, Me: 메틸)

<16> 즉, i) 벤조퓨란환으로부터 출발하여 프린스(Prins) 반응을 통하여 디올 화합물을 형성한 후, ii) 그리냐르(Grignard) 반응을 통하여 벤젠환에 치환체를 도입하고, iii) 디올을 선택적으로 보호한 후 위티그(Wittig) 반응을 통하여 ω -체인을 도입하고, iv) 루케(Luche) 조건하에서 환원, 탈아세틸화 및 에스테르 가수분해를 통하여 합성하는 방법이다. 그러나 상기 방법은 ω -체인을 도입한 후 C15 위치의 케톤을 환원한 결과 생성되는 디아스테레오머 혼합물이 이성질체의 비율이 45:55로 입체선택성이 매우 떨어지고, 원하는 이성질체의 수율이 40%로 매우 저조하다는 문제점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<17> 이에 본 발명자들은 상기한 바와 같은 종래기술의 문제점을 해결하여 보다 경제적이고 효율적인 화학식 1의 화합물의 제조방법을 개발하고자 집중적인 연구를 수행하였다. 그 결과, ω -체인을 갖는 화합물을 새로이 고안하고 이를 α, β -불포화 케톤에 1,4-첨가반응시키는 단계를 제1단계로 하여 화학식 1의 화합물을 제조함으로써 상기 목적을 달성할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

【발명의 구성 및 작용】

<18> 첫째, 본 발명은

<19> (1) 화학식 3의 화합물을 그의 큐프레이트(cuprate)로 전환시킨 후, 화학식 2의 α, β -불포화 케톤에 입체선택적으로 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성시키고;

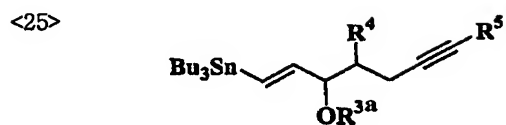
<20> (2) 화학식 4의 화합물에서 사이클로펜타논환의 케톤을 환원시켜 화학식 5의 α -알콜 화합물을 생성시키며;

<21> (3) 화학식 5의 화합물에서 α -알콜을 β -할라이드로 치환하여 화학식 6의 β -할라이드 화합물을 생성시키고;

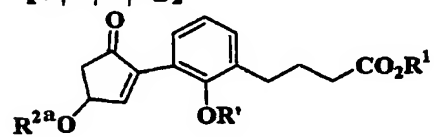
<22> (4) 화학식 6의 화합물에서 하이드록시 보호기를 탈보호하여 화학식 7의 화합물을 생성시키며;

<23> (5) 화학식 7의 화합물을 분자내 폐환반응시켜 화학식 1의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하여, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:

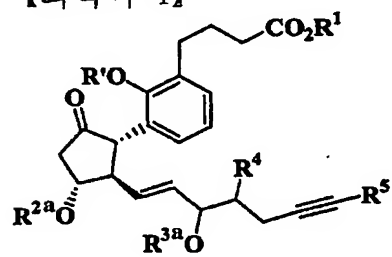
<24> [화학식 3]



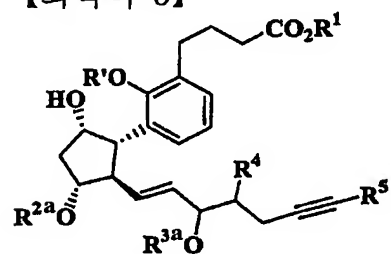
<26> [화학식 2]



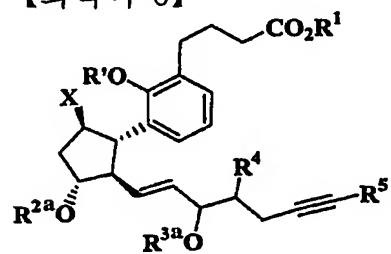
<27> [화학식 4]



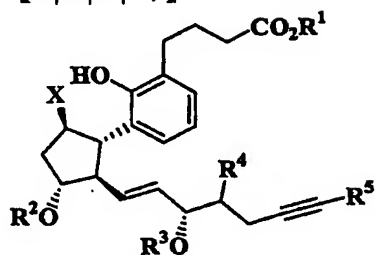
<28> [화학식 5]



<29> [화학식 6]

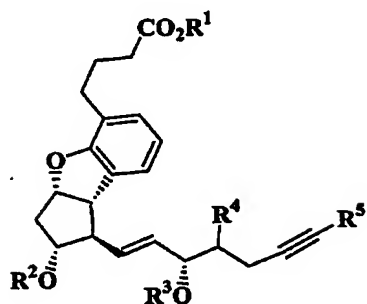


<30> 【화학식 7】



<31> [화학식 1]

<32>



<33> 상기 식에서,

<34> R¹은 양이온, H 또는 C₁₋₁₂알킬을 나타내고,

<35> R² 및 R³는 각각 H 또는 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내며,

<36> R^{2a} 및 R^{3a}는 각각 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐을 나타내고,

<37> R⁴는 H 또는 C₁₋₃알킬을 나타내며,

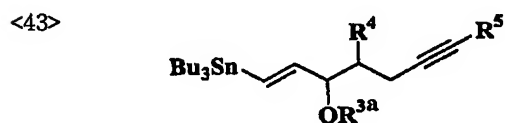
<38> R⁵는 H 또는 C₁₋₆알킬을 나타내고,

<39> R'은 하이드록시 보호기로서, 바람직하게는 메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 벤질옥시메틸, p-벤질옥시메틸 등의 치환된 메틸에테르를 나타내며,

<40> X는 할로젠으로서, 바람직하게는 클로로를 나타낸다.

<41> 둘째, 본 발명은 화학식 3의 화합물에 관한 것이다:

<42> [화학식 3]

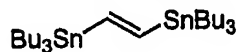


<44> 상기 식에서, R^{3a}, R⁴ 및 R⁵는 각각 상기 정의된 바와 같다.

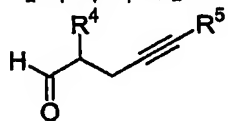
<45> 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

<46> 본 발명에 따른 제조방법에서 출발물질로 사용되는 화학식 3의 화합물은 신규 화합물로서, 이의 제조방법으로는 화학식 8의 화합물을 화학식 9의 화합물과 반응시킨 후 생성된 하이드록시기를 보호하는 방법(방법 ㉑)과, 화학식 8의 화합물을 화학식 10의 화합물과 반응시킨 후 생성된 케톤을 환원시킨 후 생성된 하이드록시기를 보호하는 방법(방법 ㉒)이 있다:

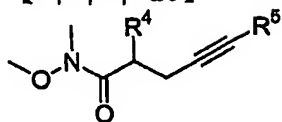
<47> 【화학식 8】



<48> 【화학식 9】



<49> 【화학식 10】



<50> a) 방법 ①

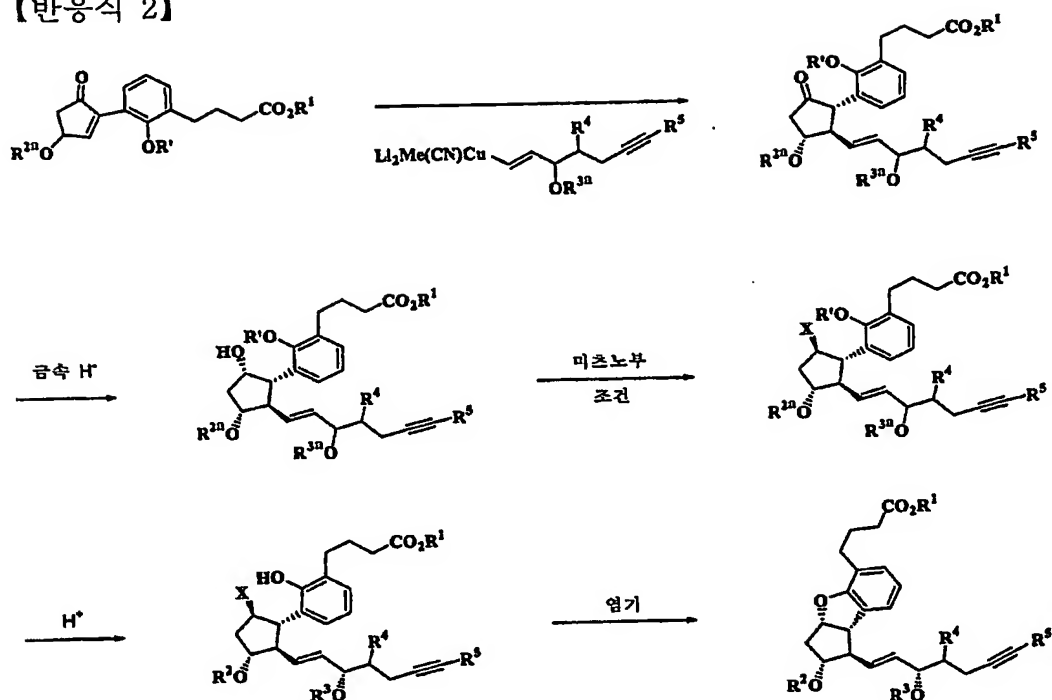
<51> 화학식 8의 화합물을 THF에 용해시킨 후 -78°C 로 냉각한 후 $n\text{-BuLi}$ 을 서서히 가하고, 동일 온도에서 1 시간동안 교반한다. 그 후, 화학식 9의 화합물을 THF에 희석하여 가하고 5 분간 교반한 후 하이드록시 보호제(예: TBSCl)를 가하여 화학식 3의 화합물을 얻는다.

<52> b) 방법 ②

<53> 화학식 8의 화합물을 THF에 용해시킨 후 -78°C 로 냉각한 후 $n\text{-BuLi}$ 을 서서히 가하고, 동일 온도에서 1 시간동안 교반한다. 그 후, 화학식 10의 화합물을 THF에 희석하여 가하고 5 분간 교반한 후 NH_4Cl 수용액으로 반응을 종결한다. 반응액을 디에틸에테르로 추출하고 농축한 후, 메탄올을 가하고 세륨 클로라이드를 가한다. 소듐보로하이드라이드를 이용하여 케톤을 환원시킨 후, 염수(brine)를 가하고 헥산으로 추출하여 농축한다. 이를 DMF에 녹인 후 하이드록시 보호제(예: TBSCl)를 가하여 화학식 3의 화합물을 얻는다.

<54> 본 발명에 따른 제조방법을 반응식으로 나타내면 반응식 2와 같다:

<55> 【반응식 2】



<56> 본 발명에 따른 제조방법을 각 단계별로 설명하면 다음과 같다.

<57> (1) 제1단계: 화학식 2의 화합물과 화학식 3의 화합물로부터 화학식 4의 화합물의 제조

<58> 화학식 2의 화합물에 존재하는 α, β-불포화 케톤에 화학식 3의 비닐틴으로부터 형성한 큐푸레이트를 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 제조한다. 이때 큐푸레이트는 사이클로펜테논환에 치환되어 있는 알콕시기(-OR^{2a})의 입체장애를 받아 반대편으로 첨가되어 알콕시기와 서로 트랜스인 입체배열을 갖게 된다. 이렇게 첨가된 ω-체인은 사이클로펜타논의 α-체인에 또다른 입체장애를 유발함으로써 ω-체인이 α-체인과 서로 트랜스인 입체화학을 갖는 화학식 4의 화합물이 얻어진다.

<59> (2) 제2단계: 화학식 4의 화합물의 환원에 의한 화학식 5의 화합물의 제조

<60> 화학식 4의 화합물에 존재하는 케톤의 환원은 다양한 금속 하이드라이드를 이용하여 수행될 수 있다. 이 때 사용가능한 금속 하이드라이드로는 소듐보로하이드라이드(NaBH_4), L-셀렉트라이드(L-selectride), N-셀렉트라이드 또는 K-셀렉트라이드이며, 바람직하게는 L-셀렉트라이드이다. 이는 금속 하이드라이드의 크기가 클수록 화학식 4의 화합물에 치환되어 있는 알콕시기($\text{R}^{2a}\text{O}-$, $\text{R}^{3a}\text{O}-$)로부터 입체장애를 받아 사이클로펜타논환을 중심으로 알콕시기의 반대편에서 하이드라이드가 공격하여 목적하는 α -알콜이 선택적으로 얻어지기 때문이다. 이 반응을 위하여, -78°C 에서 용매에 녹인 1 당량의 화학식 4의 화합물에 1~3 당량의 L-셀렉트라이드를 가하여 1~2 시간동안 교반한 후, 30% H_2O_2 로 반응을 종결한다. 반응액을 0°C 에서 30 분간 교반하고, 디에틸에테르로 추출한 후 농축하여 화학식 5의 화합물을 입체선택적으로 얻을 수 있다. 이 물질은 별다른 정제 없이 다음 반응에 사용한다. 사용가능한 용매의 예는 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르 또는 디클로로메탄이다.

<61> (3) 제3단계: 화학식 5의 화합물의 할라이드 치환에 의한 화학식 6의 화합물의 제조

<62> 화학식 5의 α -알콜을 다양한 경로를 통해 β -할라이드로 치환반응시킨다. 이를 위하여, 먼저 알콜을 이탈기가 될 수 있는 것으로 변환시킨 후 할라이드를 친핵체로 하는 SN_2 반응을 통하여 변환시키는 방법을 사용할 수 있다. 이 때 이탈기로는 p-톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로메탄 설포네이트 등이 있으며, 할라이드 친핵체로는 리튬 할라이드, 테트라부틸암모늄 할라이드 등이 있다. 사용가능한 용매의 예는 디클로로메탄, 피리딘, 톨루엔, 디메틸포름아

미드 등이다. 또한, 트리알킬포스핀과 카본테트라할라이드를 사용하여 직접 할라이드로 변환시키는 방법을 사용할 수 있다. 트리알킬포스핀으로는 트리-n-부틸포스핀, 트리페닐포스핀 등이 바람직하다.

<63> (4) 제4단계: 화학식 6의 화합물의 탈보호에 의한 화학식 7의 화합물의 제조

<64> 화학식 6의 화합물에 존재하는 벤젠환 및 임의로 사이클로펜타논환 및 ω -체인의 하이드록시 보호기는 산성 조건하에서 탈보호할 수 있다. 사용가능한 산의 예로는 희석된 염산, p-톨루엔설폰산, 피리디늄 p-톨루엔설폰산 등이 있으며, 사용가능한 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 디클로로메탄, 아세톤 또는 이들의 혼합용매 등이다.

<65> (5) 제5단계: 화학식 7의 화합물의 분자내 폐환반응에 의한 화학식 1의 화합물의 제조

<66> 화학식 7의 화합물을 다양한 염기 존재하에 페놀릭 하이드록시 그룹과 β -할라이드의 SN_2 반응을 통해 화학식 1의 화합물을 합성할 수 있다. 이 반응에서 염기로는 트리알킬아민, 예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 또는 무기염기, 예를 들어 NaH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$ 또는 $NaHCO_3$ 등과 같은 통상의 염기가 사용될 수 있고, 특히 K_2CO_3 가 적합하다. 용매로는 반응에 영향을 주지 않는 극성 용매나 비극성 용매 모두 사용가능하며, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 아세토니트릴(CH_3CN) 등을, 특히 바람직하게는 CH_3CN 을 사용한다. 반응의 온도는 약 0 내지 100 $^{\circ}C$ 가 적합하다.

<67> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 구체적으로 설명하나, 본 발명의 범위가 이들에 의해 어떤 식으로든지 제한되는 것은 아니다.

<68> 제조예: t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란의 제조

<69> THF(500 ml)에 트랜스-비스트리부틸틴 에틸렌(110 g, 181 mmol)을 가한 후 -78 °C로 냉각하였다. 여기에 BuLi(72 ml, 2.5 M in hexane, 181 mmol)을 적가하고 동일 온도에서 1 시간동안 교반한 후, 2-메틸헥신-4-산 메톡시메틸아미드(25.5 g, 151 mmol)를 THF(30 ml)에 녹여 적가하였다. 동일 온도에서 15 분간 교반한 후 포화 NH₄Cl 수용액(100 ml)을 가하고 반응온도를 상온으로 올린 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 잔류물을 메탄올 1 l 에 용해시킨 후 CeCl₃(50 g, 136 mmol)을 가하고 0 °C로 냉각시킨 후 소듐 보로하이드라이드(5.2 g, 136 mmol)를 가하고 10 분간 교반하였다. 염수 500 ml를 가한 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 여기에 DMF(500 ml), 이미다졸(27 g, 400 mmol) 및 TBSCl(30 g, 200 mmol)을 차례로 가하고 12 시간동안 교반하였다. 반응 종결 후 헥산으로 추출하고 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산)를 수행하여 무색의 투명한

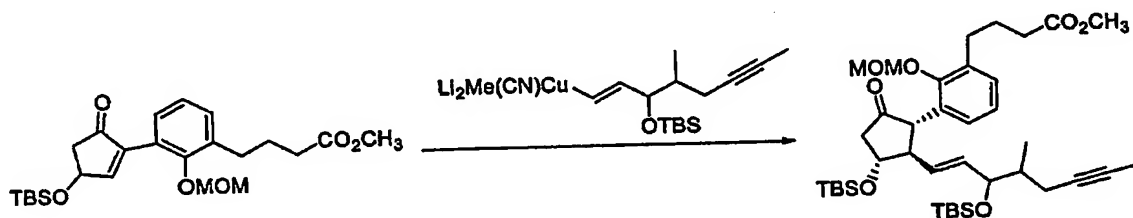
t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란(60 g, 74%)

을 얻었다.

<70> ^1H NMR: 0.89(m, 28H), 1.30~1.58(m, 14H), 1.79(t, 3H), 1.92~2.21(m, 2H), 3.89(dd, 1/2H), 4.06(dd, 1/2H), 5.82~6.08(m, 2H)

<71> 실시예 1: (4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조

<72>



<73> (MO: 메톡시)

<74> THF(15 ml)에 CuCN(1.21 g, 13.5 mmol)을 가한 후 0 °C로 냉각하였다. 여기에 MeLi(20.6 ml, 1.44 M in Et₂O, 29.7 mmol)을 적가한 후 t-부틸디메틸(2-메틸-1-(2-트리부틸스타닐-비닐)-4-헥시닐옥시)실란(8.2 g, 15.2 mmol)을 적가하고 상온에서 2 시간동안 교반하였다. 반응액을 -65 °C로 냉각하고 4-{3-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-5-옥소-사이클로펜트-1-에닐]-2-메톡시메톡시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르(4.3 g, 9.6 mmol)를 15 ml의 THF에 용해시켜 가하였다. 반응온도를 -35 °C로 올리고 5 분간 교반한 후 NH₄Cl-NH₃(9:1) 용액에 가하고 15

분간 교반하였다. 디에틸에테르로 추출한 후 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=8:1)를 수행하여 무색의 투명한 (4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르(5.6 g, 83%)를 얻었다.

<75> 실시예 2: 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조



<77> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-옥소-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 2.6 g(3.67 mmol)을 THF(40 ml)에 용해시키고 반응액을 -78 °C로 냉각한 후 L-셀렉트라이드(1M · THF 용액, 7.35 mmol)를 천천히 첨가하였다. 동일한 온도에서 2 시간동안 교반한 후 과산화수소(30% 수용액, 16 mmol)를 사용하여 반응을 종결하였다. 반응액을 0 °C에서 30 분간 교반한 후 디에틸에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척한 후 황산마그네슘

으로 건조하고 여과하여 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:

아세트산에틸=4:1)를 수행하여

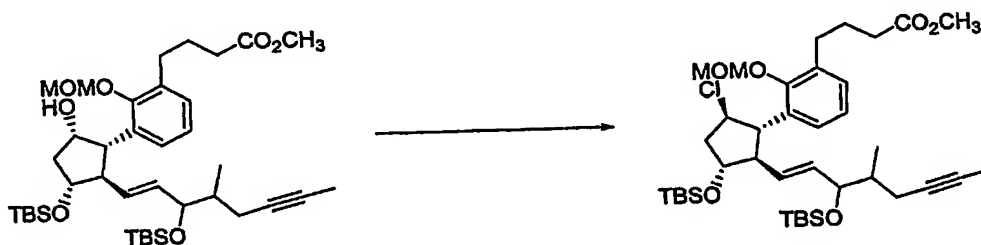
4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)

-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-

부티르산 메틸 에스테르(2.3 g, 수율 90%)를 얻었다.

<78> 실시예 3: 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르의 제조

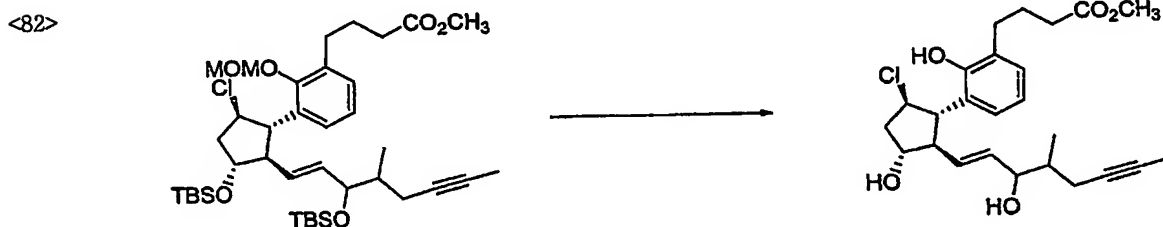
<79>



<80> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-하이드록시-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 506 mg(0.72 mmol), 트리페닐포스핀(350 mg, 1.34 mmol), CH₃CN(6 ml), 피리딘(112 mg, 1.42 mmol) 및 CCl₄(240 mg, 1.55 mmol)의 혼합물을 12 시간동안 교반하였다. 반응액을 감압하에서 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=10:1)를 수행하여 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐

] -5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르(426 mg, 수율 82%)을 얻었다.

<81> 실시예 4: 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르의 제조

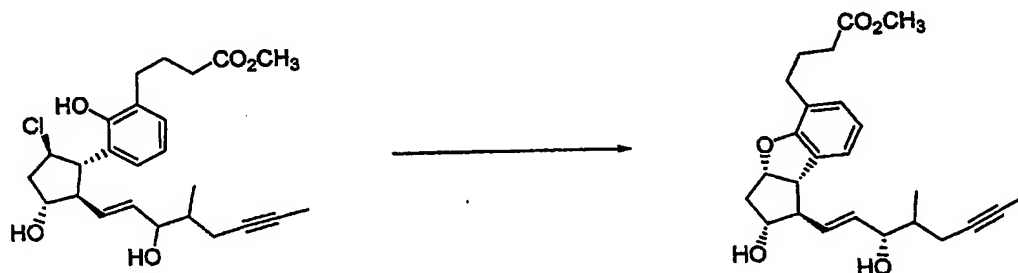


<83> 4-(3-{3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-2-[3-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐]-5-클로로-사이클로펜틸}-2-메톡시메톡시-페닐)-부티르산 메틸 에스테르 939 mg(1.3 mmol)을 메탄올/디클로로메탄(5:2) 혼합용액 14 ml에 녹인 후 p-톨루엔설폰산(895 mg, 5.2 mmol)을 가한 후 상온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 종결 후 소듐바이카보네이트 수용액으로 세척한 후 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:2)를 수행하여 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르(304 mg, 수율: 52%)를 얻었다.

<84> 실시예 5:

4-[2-하이드록시-3-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[a]인덴-7-일]-부티르산 메틸 에스테르의 제조

<85>



<86> 4-{3-[5-클로로-3-하이드록시-2-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-사이클로펜틸]-2-하이드록시-페닐}-부티르산 메틸 에스테르 1.12 g(2.5 mmol)을 아세토니트릴 10 ml에 녹인 후 무수 탄산칼륨 691 mg(5.0 mmol)을 가한 후 상온에서 4 시간동안 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 감압 농축한 후 물 10ml를 가하고 아세트산에틸 10 ml로 3 회 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조 및 여과한 후 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산:아세트산에틸=1:2)를 수행하여 4-[2-하이드록시-3-(3-하이드록시-4-메틸-옥트-1-엔-6-이닐)-2,3,3a,8a-테트라하이드로-1H-8-옥사-사이클로펜타[a]인덴-7-일]-부티르산 메틸 에스테르(980 mg, 수율: 95%)를 얻었다.

【발명의 효과】

<87> 본 발명의 방법에 따르면, ω -체인의 환원조작에 따른 이성질체의 발생으로 인해 수율이 감소하는 것을 개선할 수 있을 뿐 아니라, 최종 단계에서 이성질체의 분리에 따르는 수율 감소 또한 개선할 수 있다. 따라서 정제가 용이하고 이

1020020056836

출력 일자: 2003/9/5

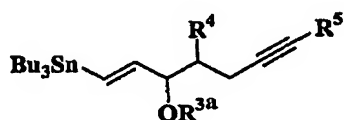
성질체의 발생비율 또한 상대적으로 높기 때문에 경제적이고 효율적으로 화학식
1의 프로스타글란딘 유도체를 합성할 수 있다.

【특허청구범위】

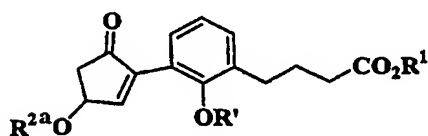
【청구항 1】

- (1) 화학식 3의 화합물을 그의 큐푸레이트로 전환시킨 후, 화학식 2의 α , β -불포화 케톤에 입체선택적으로 1,4-첨가반응시켜 화학식 4의 화합물을 생성시키고;
- (2) 화학식 4의 화합물에서 사이클로펜타논환의 케톤을 환원시켜 화학식 5의 α -알콜 화합물을 생성시키며;
- (3) 화학식 5의 화합물에서 α -알콜을 β -할라이드로 치환하여 화학식 6의 β -할라이드 화합물을 생성시키고;
- (4) 화학식 6의 화합물에서 하이드록시 보호기를 탈보호하여 화학식 7의 화합물을 생성시키며;
- (5) 화학식 7의 화합물을 분자내 폐환반응시켜 화학식 1의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하여, 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법:

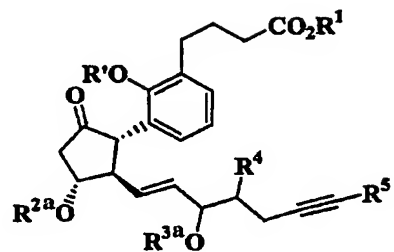
[화학식 3]



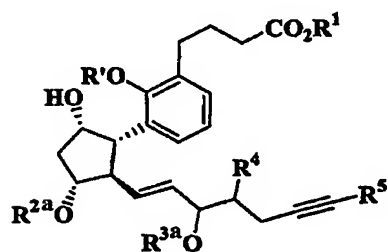
[화학식 2]



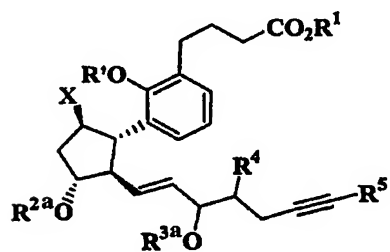
[화학식 4]



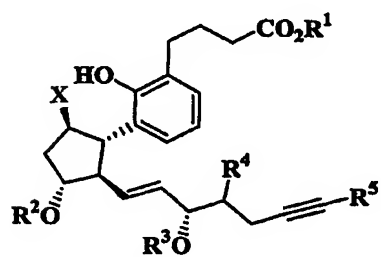
[화학식 5]



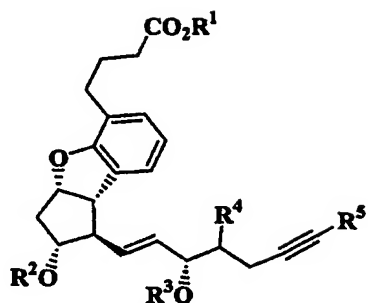
[화학식 6]



[화학식 7]



[화학식 1]



상기 식에서,

R¹은 양이온, H 또는 C₁₋₁₂알킬을 나타내고,

R² 및 R³는 각각 H 또는 하이드록시 보호기를 나타내며,

R^{2a} 및 R^{3a}는 각각 하이드록시 보호기를 나타내고,

R⁴는 H 또는 C₁₋₃알킬을 나타내며,

R⁵는 H 또는 C₁₋₆알킬을 나타내고,

R'은 하이드록시 보호기를 나타내며,

X는 할로젠을 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서, R², R³, R^{2a} 및 R^{3a}는 각각 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴 또는 테트라하이드로푸라닐이고, R'는 메틸, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 벤질옥시메틸 또는 p-벤질옥시메틸인 방법.

【청구항 3】

제1항에 있어서, 단계 (2)에서 금속 하이드라이드를 이용하여 환원시키는 방법.

【청구항 4】

제3항에 있어서, 금속 하이드라이드가 소듐보로하이드라이드(NaBH_4), L-셀렉트라이드(L-selectride), N-셀렉트라이드 및 K-셀렉트라이드로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

【청구항 5】

제1항에 있어서, 단계 (3)에서 i) α -알콜을 이탈기로 변환시킨 후 할라이드를 친핵체로 하는 SN_2 반응을 통해 β -할라이드로 변환시키거나, ii) 트리알킬포스핀과 카본테트라할라이드를 사용하여 직접 β -할라이드로 변환시키는 방법.

【청구항 6】

제1항에 있어서, 단계 (4)에서 하이드록시 보호기를 산성 조건하에서 탈보호하는 방법.

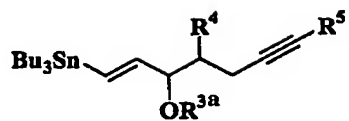
【청구항 7】

제1항에 있어서, 단계 (5)에서 염기 존재하에 폐환반응시키는 방법.

【청구항 8】

화학식 3의 화합물:

[화학식 3]



상기 식에서,

R^{3a} , R^4 및 R^5 는 각각 제1항에 정의된 바와 같다.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.